

**CATECHOL DERIVATIVE**

**Publication number:** JP7215952

**Publication date:** 1995-08-15

**Inventor:** INAI MASATOSHI; TANAKA AKIE; GOTO KIYOTO

**Applicant:** OTSUKA PHARMA FACTORY INC

**Classification:**

**- international:** C07D277/24; A61K31/42; A61K31/425; A61K31/426;  
A61P11/08; A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00;  
A61P25/04; A61P29/00; A61P37/06; C07D261/08;  
C07D261/14; C07D277/20; C07D277/40; C07D277/42;  
C07D277/44; A61K31/42; A61K31/425; A61K31/42;  
A61K31/425; A61K31/426; A61P11/00; A61P13/00;  
A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P29/00;  
A61P37/00; C07D261/00; C07D277/00; A61K31/42;  
A61K31/425; (IPC1-7): A61K31/42; A61K31/425;  
C07D261/08; C07D261/14; C07D277/24; C07D277/40;  
C07D277/42; C07D277/44

**- European:**

**Application number:** JP19940089545 19940427

**Priority number(s):** JP19940089545 19940427; JP19930304921 19931206

**Report a data error here**

**Abstract of JP7215952**

**PURPOSE:** To obtain a new catechol derivative having excellent antiinflammatory action, immunoregulatory action, analgesic action, antipyretic action, bronchodilating action, etc.

**CONSTITUTION:** This catechol derivative is expressed by formula I [one of R<1> and R<2> is a lower alkyl and the other is H, a lower alkyl, a cycloalkyl, etc.; R<3> is H, a lower alkyl, phenyl or NR<4>R<5> (R<4> and R<5> each is H, a lower alkyl, etc.); A is O or S; Z is N and Y is C-R<6> (R<6> is H or a lower alkyl) when A is O and Y is N and Z is C-R<7> (R<7> is H or a lower alkyl) when A is S; B is single bond or a lower alkylene; excluding the case that A is S, B is single bond and both of R<1> and R<2> are lower alkyl], e.g. 5-amino-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxybenzyl)isoxazole. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II [one of R<1a> and R<2a> is a lower alkyl and the other is a (phenyl)lower alkyl, etc.; E is a lower alkyl] with a nitrile derivative of formula R<6>-CH<sub>2</sub>-CN and cyclizing the produced compound of formula III with hydroxylamine.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-215952

(43)公開日 平成7年(1995)8月15日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 261/08				
261/14				
277/24				
277/40				
277/42				

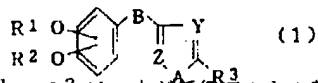
審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-89545	(71)出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成6年(1994)4月27日	(72)発明者	稲井 正敏 徳島県板野郡土成町大字郡554番地の1
(31)優先権主張番号	特願平5-304921	(72)発明者	田中 昭江 徳島県鳴門市撫養町弁財天宇本丁32
(32)優先日	平5(1993)12月6日	(72)発明者	後藤 清人 徳島県鳴門市瀬戸町明神字馬越57
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54)【発明の名称】 カテコール誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【構成】一般式(1)で表わされるカテコール誘導体。



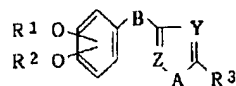
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は一方が低級アルキル基で他方が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基又はシクロアルキル基を示し； $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又は基- $NR^4$ 、 $R^5$  ( $R^4$ 、 $R^5$  は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示すか、或いは $R^4$ と $R^5$ で低級アルコキシメチレン基を示す)を示し；Aは酸素原子又は硫黄原子であり、Aが酸素原子である場合、Zは窒素原子でYは $C-R^6$ 、Aが硫黄原子である場合、Yは窒素原子でZは $C-R^7$  ( $R^6$ 、 $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基)であり；Bは単結合又は低級アルキレン基を示す。

【効果】一般式(1)の化合物は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用、気管支拡張作用等を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

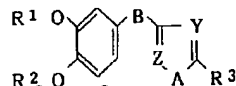
【化1】



〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は一方が低級アルキル基で他方が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基又はシクロアルキル基を示し、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又は基- $NR^4 R^5$  ( $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示すか、或いは  $R^4$  と  $R^5$  で低級アルコキシメチレン基を示す) を示し、Aは酸素原子又は硫黄原子を表わし、Aが酸素原子である場合、Zは窒素原子でYは $C-R^6$  ( $R^6$  は水素原子又は低級アルキル基を示す) であり、Aが硫黄原子である場合、Yは窒素原子でZは $C-R^7$  ( $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基を示す) であり、Bは単結合又は低級アルキレン基を示す。但し、Aが硫黄原子でBが単結合で且つ  $R^1$  と  $R^2$  の両方が低級アルキル基である場合を除く。〕で表わされるカテコール誘導体。

【請求項2】 一般式

【化2】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、Y及びZは前記に同じ。〕で表わされる請求項1に記載のカテコール誘導体。

【請求項3】  $R^3$  がアミノ基である請求項2に記載のカテコール誘導体。

【請求項4】  $R^1$  がシクロアルキル基で且つ  $R^2$  が低級アルキル基である請求項3に記載のカテコール誘導体。

【請求項5】  $R^1$  がシクロペンチル基で且つ  $R^2$  がメチル基である請求項4に記載のカテコール誘導体。

【請求項6】 Aが酸素原子である請求項5に記載のカテコール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なカテコール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明のカテコール誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

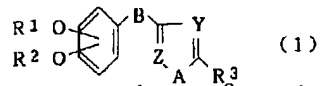
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般

式(1)で表わされるカテコール誘導体が提供される。

【0005】

【化3】



【0006】〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は一方が低級アルキル基で他方が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基又はシクロアルキル基を示し、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又は基- $NR^4 R^5$  ( $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示すか、或いは  $R^4$  と  $R^5$  で低級アルコキシメチレン基を示す) を示し、Aは酸素原子又は硫黄原子を表わし、Aが酸素原子である場合、Zは窒素原子でYは $C-R^6$  ( $R^6$  は水素原子又は低級アルキル基を示す) であり、Aが硫黄原子である場合、Yは窒素原子でZは $C-R^7$  ( $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基を示す) であり、Bは単結合又は低級アルキレン基を示す。但し、Aが硫黄原子でBが単結合で且つ  $R^1$  と  $R^2$  の両方が低級アルキル基である場合を除く。〕上記一般式(1)において示される各基としては、具体的にはそれぞれ以下の各基を例示できる。

【0007】即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0008】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0009】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0010】低級アルコキシメチレン基としては、例えばメトキシメチレン、エトキシメチレン、プロボキシメチレン、イソプロボキシメチレン、ブトキシメチレン、ペンチルオキシメチレン、ヘキシルオキシメチレン基等を例示できる。

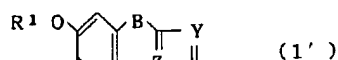
【0011】低級アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル基等を例示できる。

【0012】低級アルキレン基としては、例えばメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチレン、メチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

【0013】上記一般式(1)で表される本発明のカテコール誘導体の内では、下記一般式(1')：

【0014】

【化4】



【0015】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前記に同じ。〕で表わされるものが好ましく、特に該一般式(1')中、 $R^3$ がアミノ基であるカテコール誘導体、 $R^1$ がシクロアルキル基で且つ $R^2$ が低級アルキル基であるカテコール誘導体及び $A$ が酸素原子であるカテコール誘導体は好ましい。最も好ましい本発明誘導体には、上記一般式(1')中、 $R^3$ がアミノ基であり、

$R^1$ がシクロペンチル基であり、 $R^2$ がメチル基であり且つ $A$ が酸素原子であるものが包含される。

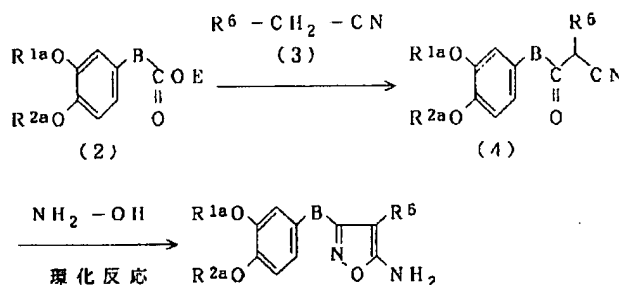
【0016】上記一般式(1)で表される本発明のカテコール誘導体は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用、気管支拡張作用等を有しており、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、腰痛症、喘息等の治療及び予防に有用である。

【0017】以下、本発明の一般式(1)で表されるカテコール誘導体の製造具体例を、反応工程式にて示す。

【0018】

【化5】

〔反応工程式-1〕



【0019】〔式中、 $R^6$ 及び $B$ は前記に同じ。 $R^{1a}$ 及 $a$ 〕

び $R^{2a}$ は一方が低級アルキル基で他方が低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はシクロアルキル基を示し、 $E$ は低級アルキル基を示す。〕

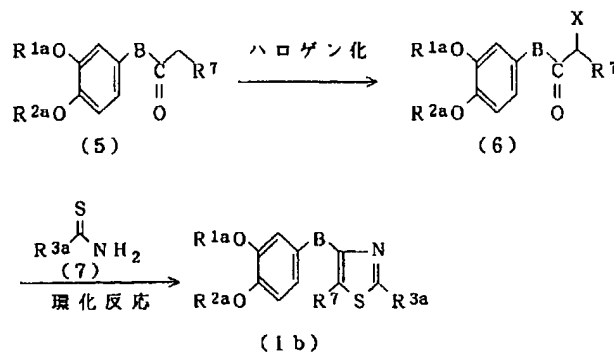
上記反応工程式-1において、化合物(2)とニトリル誘導体(3)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下で実施される。該不活性溶媒としては、例えば $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド(DMF)、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアセトアミド(DMA)、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を例示できる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。ニトリル誘導体(3)の使用量は、通常化合物(2)に対して1. 2倍モル以上とするのがよい。反応は、室温～溶媒の沸点の温度範囲にて、約2～20時間を要して行い得

る。【0020】次に、得られる化合物(4)を、脱酸剤の存在下に不活性溶媒中でヒドロキシルアミンと環化反応させることにより、化合物(1a)を収得できる。ここで脱酸剤としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアニリン、 $N$ -メチルモルホリン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を使用できる。ヒドロキシルアミンの使用量は化合物(4)に対して1. 2～2倍モル量程度、脱酸剤の使用量は化合物(4)に対して1. 2～20倍モル量程度の範囲から夫々適宜選択できる。反応は、室温～溶媒の沸点の温度範囲にて、約3～24時間で完結する。

【0021】

【化6】

〔反応工程式-2〕



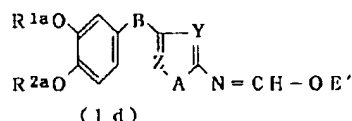
上記反応工程式-2において、化合物(5)のハロゲン化反応は、適当なハロゲン化剤を用いて実施できる。該ハロゲン化剤としては、例えば臭素、塩素、塩化スルフル、塩化銅(2)、臭化銅(2)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、ジオキサジプロミド、テトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド、ピリジニウムヒドロプロミドペルプロミド、ピリドンヒドロトリプロミド等が使用でき、なかでもテトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド等が有利に用いられる。

【0023】次に、得られた化合物(6)と化合物(7)との環化反応により、化合物(1b)を収得できる。該環化反応は、化合物(6)に対し1~1.5倍モル量の化合物(7)を用い、約30℃~還流温度で約3~12時間を要して行われる。

【0024】  
【化7】

$$\begin{array}{c} \text{R}^1\text{aO} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_2 \\ | \\ \text{R}^2\text{aO} \end{array} \text{B} \begin{array}{c} \text{Y} \\ \text{Z} \\ \text{A} \end{array} \text{NH}_2 + \text{CH}(\text{OEt})_3 \longrightarrow$$

(1c) (8)



上記反応工程式-3で示すように、化合物(1c)をオルトギ酸エステル(8)と反応させることにより、化合物(1d)を取得することができる。本反応においては

オルトギ酸エステル(8)が溶媒も兼ねるので、特に他の溶媒を必要としない。反応は約25℃程度～還流温度の温度条件下に、5～20時間程度で完結する。

【0026】  
【化8】

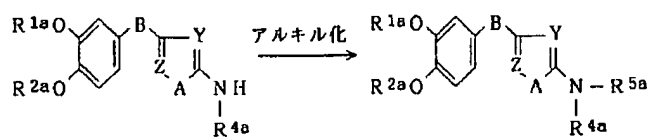
$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R}^{1a}\text{O} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ | \\ \text{R}^{2a}\text{O} \end{array} - \text{B} - \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{Z} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{CH-OE}' \end{array} & \xrightarrow{\text{還元}} & \begin{array}{c} \text{R}^{1a}\text{O} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ | \\ \text{R}^{2a}\text{O} \end{array} - \text{B} - \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{Z} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{NH-CH}_3 \end{array} \\
 \text{(1d)} & & \text{(1e)}
 \end{array}$$

上記反応工程式-4に示す還元反応は、化合物(1d)を不活性溶媒中で還元剤と処理することにより実施される。不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類や、ジエチルエーテル、THF等のエーテル類を例示できる。また、還元剤としては、水素

(1e)  
化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等を例示できる。なお、還元剤の使用量は、ハイドライドとして化合物(1d)に対し少なくとも1倍モル量とするのがよい。反応は0~50℃程度で、0.5~5時間程度を要して行われる。

【0028】  
【化9】

〔反応工程式－５〕



【００２９】〔式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前記に同じ。 $R^{4a}$ は水素原子又は低級アルキル基を、 $R^{5a}$ は低級アルキル基を示す。〕

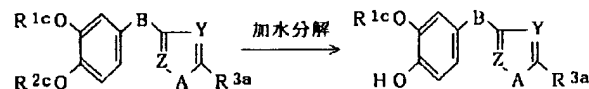
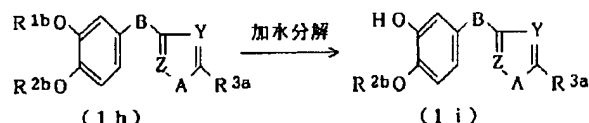
上記反応工程式－５に示す化合物（１ｆ）のアルキル化反応は、ベンゼン、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に、化合物（１ｆ）をアルキル化剤で処理することにより実施される。脱酸剤としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を例示できる。また、アルキル化剤としては、例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ペンチル、ヨウ化ヘキシル等のハ

ロゲン化アルキルを挙げることができる。これらは一般に化合物（１ｆ）に対して等モル量～過剰モル量用いるのがよい。なお、脱酸剤として水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等のアルカリ水溶液を用いる場合は、テトラ－ $n$ －ブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート等の相間移動触媒を用いるのが好ましい。反応は１５～５０℃程度の温度条件にて５～３０時間程度を要して行われ、かくして化合物（１ｇ）を得ることができる。

【００３０】

〔化１０〕

〔反応工程式－６〕



【００３１】〔式中、 $R^{3a}$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前記に同じ。 $R^{1c}$ 及び $R^{2b}$ は同一又は異なって直鎖状低級アルキル基を、 $R^{1b}$ 及び $R^{2c}$ は同一又は異なって分枝鎖状低級アルキル基又はベンジル基を示す。〕

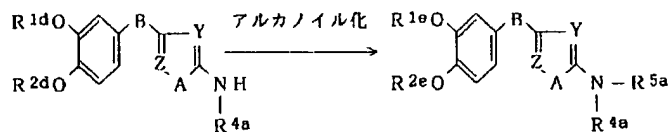
上記反応工程式－６に示す化合物（１ｈ）及び化合物（１ｈ'）の加水分解反応は、メタノール、エタノール、水、酢酸、トリフルオロ酢酸等の適当な溶媒中、酸

で処理することにより行われる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸が好適に使用できる。反応は、室温～還流温度にて約３０分～５時間で完結し、かくして対応する化合物（１ｉ）及び（１ｉ'）を収得できる。

【００３２】

〔化１１〕

〔反応工程式－７〕



【００３３】〔式中、 $R^{4a}$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前記に同じ。 $R^{1d}$ 及び $R^{2d}$ は一方が低級アルキル基で他方が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はシクロアルキル基を示し、 $R^{1e}$ 及び $R^{2e}$ は一方が低級アルキル基で他方が低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルカノイル基又はシクロアルキル基を示し、 $R^{5b}$ は低級アルカノイル基を示す。〕

上記反応工程式－７に示すように、化合物（１ｊ）をアルカノイル化することにより化合物（１ｋ）を得ることができる。該反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、DMF、DMA等の不活性溶媒中、アルカノイル化剤を用いて実施される。該アルカノイル化剤としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物又は

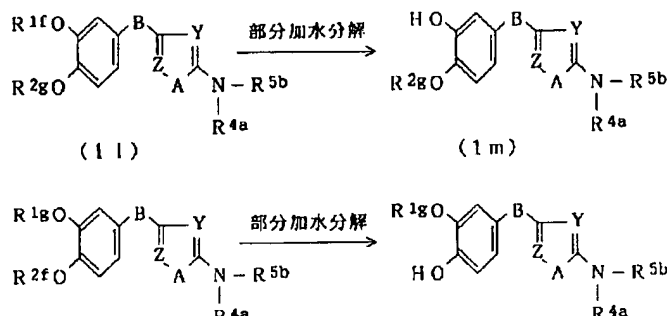
塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ブチリル、塩化バレリル、塩化ヘキサノイル、塩化ヘプタノイル等の酸ハロゲン化物を使用できる。之等は通常1～10当量倍

用いられるのが好ましい。

【0034】

【化12】

【反応工程式-8】



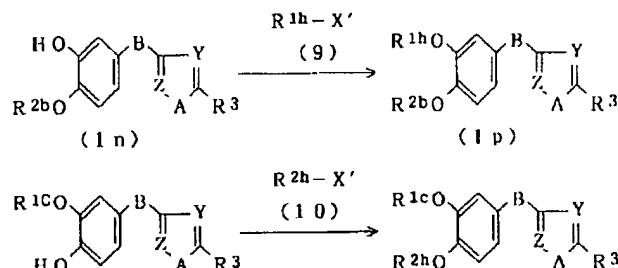
【0035】〔式中、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}$ 、 $\text{Y}$ 及び $\text{Z}$ は前記に同じ。 $\text{R}^{1f}$ 及び $\text{R}^{2f}$ はそれぞれ低級アルカノイル基を、 $\text{R}^{1g}$ 及び $\text{R}^{2g}$ はそれぞれ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はシクロアルキル基を示す。〕  
化合物(11)及び化合物(11')は、メタノール、エタノール、ジオキサン、THF等の不活性溶媒中、アルカリで部分加水分解することにより、それぞれ対応す

る化合物(1m)及び化合物(1m')に変換される。該アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が好適に用いられる。反応は、0℃～室温の温度条件で、30分～3時間を要して行われる。

【0036】

【化13】

【反応工程式-9】



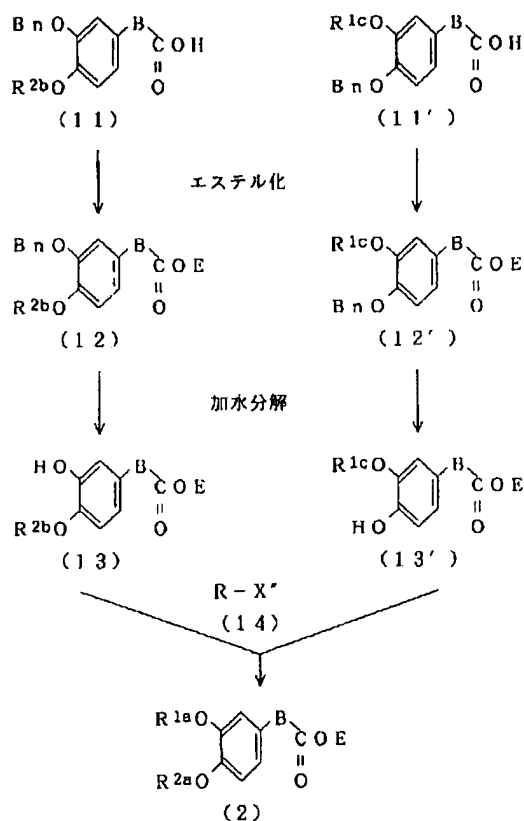
【0037】〔式中、 $\text{R}^{1c}$ 、 $\text{R}^{2b}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{Y}$ 及び $\text{Z}$ は前記に同じ。 $\text{R}^{1h}$ 及び $\text{R}^{2h}$ はそれぞれ低級アルキル基、シクロアルキル基又はフェニル低級アルキル基を示し、 $\text{X}'$ はハロゲン原子を示す。〕  
上記反応工程式-9に示すように、化合物(1n)は、これを化合物(9)と反応させることにより化合物(1p)に変換でき、化合物(1n')はこれを化合物(10)と反応させることにより化合物(1p')に変換できる。該反応は、DMF、DMA、ベンゼン、メチルエチルケトン、アセトン、THF等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の脱酸剤の存在下に行われる。化合物(9)及び化合物(10)の使用量は、それぞれ化合物(1n)及び化合物(1n')に対して等モル量～過剰量とするのが好ましく、また上記脱酸剤の使用量も、化合物(1n)及び化合物(1n')に対して等モル量～過剰量とするのがよい。反応温度は室温～還流温度の範囲より、反応時間は約1～24時間程度の範囲よりそれぞれ適宜採用できる。

【0038】1尚、上記反応工程式-1及び反応工程式-2において、原料として用いられる化合物(2)及び化合物(5)は、それぞれ下記反応工程式-10及び反応工程式-11に示す方法により製造できる。

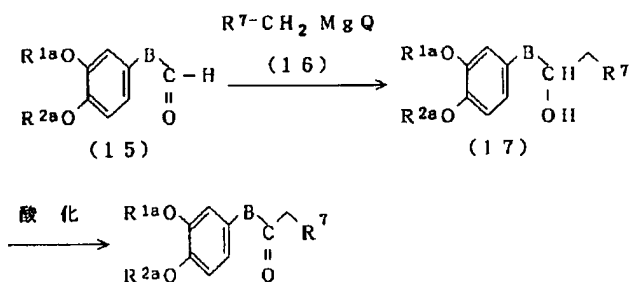
【0039】

【化14】

【反応工程式-10】



【反応工程式-11】



【0042】【式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>7</sup>及びBは前記に同じ。Qはハロゲン原子を示す。】

上記に示すように、アルデヒド(15)をグリニャール試薬(16)と反応させた後、酸化反応させることにより化合物(5)を得ることができる。グリニャール試薬(16)を用いる上記反応は、一般によく知られたグリニャール反応と同様にして実施でき、また続いて行われる酸化反応は、例えばジョーンズ試薬、ピリジニウムクロクロメート(PCC)、ピリジニウムジクロメート

【0040】【式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、B及びEは前記に同じ。Bnはベンジル基を、Rは低級アルキル基、シクロアルキル基又はフェニル低級アルキル基を示し、X''はハロゲン原子を示す。】

上記において、化合物(11)及び(11')のそれぞれのエステル化は、一般的なカルボン酸のエステル化反応、例えばジアゾアルカンによる方法、ジアルキル硫酸を用いる方法等を採用して実施できる。次に、化合物(12)及び(12')の加水分解反応は、反応工程式-7の方法と同様にして行われる。続いて、化合物(13)及び(13')のそれぞれと化合物(14)との反応は、反応工程式-8に記載した方法と同様にして行われる。

【0041】

【化15】

(PDC)、二酸化マンガン等の公知の酸化剤を用いて行うことができる。

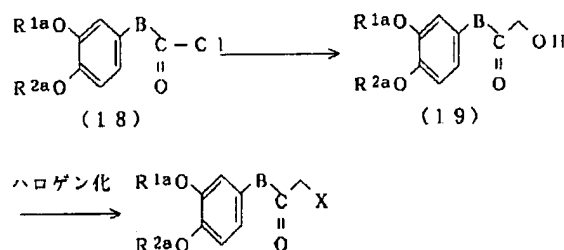
【0043】尚、上記反応工程式-2における中間体(6)のうち、R<sup>7</sup>が水素原子である化合物(6a)は、以下の反応工程式-14に示す方法によっても製造することができる。

【0044】

【化16】



〔反応工程式-12〕



【0045】〔式中、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{2a}$ 、B及びXは前記(15)と同じ。〕

上記化合物(18)の化合物(19)への変換反応は、例えばトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレンを用いるウィッシュナーの方法〔J. Org. Chem., 44, 4617 (1979)〕に準じて実施される。次に、化合物(19)のハロゲン化反応は、従来より知られた水酸基のハロゲン置換反応、例えばハロゲン化剤として四塩化炭素-トリフェニルホスフィン等を用いる反応等に従い実施できる。

【0046】上記各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0047】尚、本発明化合物の一部には光学異性体が存在するものがあり、本発明は当然それらを包含する。上記光学異性体は、慣用の分割法、例えば光学分割剤を使用する方法等で分離することができる。

【0048】更に本発明化合物はこれに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させることにより、容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、該酸付加塩は遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

【0049】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0050】

【実施例1】 5-アミノ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)イソオキサゾールの製造

(工程1) 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル酢酸エチル10g(47.5mmol)のDMF(60ml)溶液に、無水炭酸カリウム6.57g(47.5mmol)及びシクロペンチルブロマイド5.61ml(52.3mmol)を加え、60℃で21時間撹拌し

た。反応混合液を放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製して、淡黄色油状の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル酢酸エチル8.1gを得た。

【0051】 $^1\text{H-NMR}$  6.78-6.88(3H, m), 4.75-4.86(1H, m), 4.14(2H, q, J=6.9), 3.82(3H, s), 3.52(2H, s), 1.55-2.03(8H, m), 1.25(3H, t, J=6.9) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程2) 無水n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム338mg(14.0mmol)をDMF15ml中に入れ、更にアセトニトリル0.84ml(16.1mmol)を加え、70℃で30分撹拌した。この混合液を室温まで冷まし、工程1で得られた化合物3.0g(10.7mmol)のDMF20ml溶液を加えた後、70℃で3時間撹拌した。反応終了後放冷し、5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム：酢酸エチル=30：1)で精製して、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブタンニトリルの黄色結晶840mgを得た。

【0052】融点：70~71℃

$^1\text{H-NMR}$  6.84(1H, d, J=8.0), 6.74(1H, dd, J=8.0, 2.0), 6.72(1H, d, J=2.0), 4.70-4.81(1H, m), 3.84(3H, s), 3.77(2H, s), 3.44(2H, s), 1.51-2.01(8H, m) [CDCl<sub>3</sub>]

(工程3) 工程2で得られた化合物800mg(2.92mmol)をエタノール45mlに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン310mg(4.39mmol)及びピリジン2.6ml(32.1mmol)を加え、室温で70分撹拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム：酢酸エチル=50：1)で精製して目的化合物の無色結晶700mgを得た。得られた化合物の構造を第1表に、物性( $^1\text{H-NMR}$

NMR及び融点)を第2表に記載する。

【0053】

【実施例2〜12】実験例1と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性(<sup>1</sup>H-NMR及び融点)を第1表に併記する。

【0054】

【実施例13】 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-5-エトキシメチレンアミノイソオキサゾールの製造

実施例1で得られた化合物680mg(2.35mmol)にオルトギ酸エチル7.45ml(44.8mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。反応終了後、オルトギ酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:メタノール=50:1)で精製して黄色油状の目的化合物810mgを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0055】

【実施例14】 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-5-エトキシメチレンアミノ-4-メチルイソオキサゾールの製造

実施例4で得られた化合物を用い、実施例13と同様にして目的化合物を得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0056】

【実施例15】 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-5-メチルアミノイソオキサゾールの製造

実施例13で得られた化合物780mg(2.26mmol)をエタノール17mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム100mg(2.71mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:酢酸エチル=50:1)で精製して目的化合物560mgの無色結晶を得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0057】

【実施例16】 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-メチルアミノイソオキサゾールの製造

実施例14で得られた化合物を用い、実施例15と同様にして目的化合物を得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0058】

【実施例17】 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-5-ジメチルアミノイソオキサゾールの製造

実施例15で得られた化合物300mg(1mmol)をベンゼン6mlに溶解し、ヨウ化メチル0.12ml(1.94mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェート340mg(1mmol)及び50%水酸化ナトリウム水溶液2.24mlを順次加え、室温で13.5時間攪拌した。反応混合液に2N塩酸を加えて酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を集めて飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:酢酸エチル=50:1)で精製し、淡黄色油状物の目的化合物250mgを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0059】

【実施例18】 2-アミノ-4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)チアゾールの製造

(工程1) 3'-ベンジルオキシ-4'-メトキシアセトフェノン2g及びフェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド3.1gをTHF20mlに溶解し、室温で1晩攪拌した。生成した不溶物を濾別し、アセトン20mlで洗浄し、濾液及び洗浄液を合わせて減圧濃縮した。残渣にn-ヘキサンを加え、生じた結晶を濾取し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して2-プロモ-3'-ベンジルオキシ-4'-メトキシアセトフェノンの結晶(融点:90~92℃)0.95gを得た。

【0060】(工程2)工程1で得られた結晶1.2g及びチオ尿素272mgをエタノール10mlに溶解し、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にn-ヘキサンを加え、生じた結晶を濾取し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して目的化合物の結晶1.08gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0061】

【実施例18'】 2-アミノ-4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)チアゾールの製造

(工程1) 3-ベンジルオキシ-4-メトキシ安息香酸5gに塩化チオニル20mlを加え、室温で2時間攪拌した。大部分の塩化チオニルを減圧留去し、残渣にトリス(トリメチルシリルオキシ)エチレン10gを加え、100℃で6時間攪拌した。反応液を放冷し、20mlのジオキサソールと10mlの1N塩酸の混合液を徐々に滴下し、85℃に加温して30分攪拌した。混合液を放冷し、氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して2-ヒドロ

キシ-3'-ベンジルオキシ-4'-メトキシアセトフェノンの結晶（融点：115～117℃）2.1gを得た。

【0062】（工程2）工程1で得られた結晶2g及び四塩化炭素1.1mlをジクロロメタン20mlに溶解し、-20℃に冷却してトリフェニルホスフィン2.9gのジクロロメタン溶液15mlを徐々に滴下した。混合液をゆっくりと室温まで戻し、そのまま室温で1晩攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して2-クロロ-3'-ベンジルオキシ-4'-メトキシアセトフェノンの結晶（融点：71～72℃）1.32gを得た。

【0063】（工程3）工程2で得られた結晶を用い、実施例18の工程2と同様にして目的化合物を得た。得られた化合物の物性は、実施例18で得られた化合物と同一であった。

【0064】

【実施例19～21】実施例18と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に併記する。

【0065】

【実施例22～24】実施例18'と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に併記する。

【0066】

【実施例25】 2-アミノ-4-（3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル）チアゾールの製造  
実施例18で得られた化合物0.9gに48%臭化水素酸10mlを加えて、90℃で2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：メタノール＝20：1）で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して目的化合物の結晶310mgを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0067】

【実施例26】実施例25と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0068】

【実施例27】 2-アミノ-4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）チアゾールの製造  
実施例25で得られた化合物250mg、シクロペンチルブロマイド0.36ml及び無水炭酸カリウム772mgをDMF5mlに加え、70℃で6時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し

た。酢酸エチル層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：メタノール＝20：1）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して目的化合物の結晶160mgを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0069】

【実施例28】実施例27と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0070】

【実施例29】 4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-5-メチルチアゾールの製造  
実施例20で得られた化合物を用い、実施例25と同様にして4-（3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル）-5-メチルチアゾールを得た。得られた化合物を実施例27と同様の反応により目的化合物へと変換した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0071】

【実施例30】実施例29と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0072】

【実施例31】 4-（3-アセトキシ-4-メトキシフェニル）-2-（N-アセチル-N-メチルアミノ）チアゾールの製造  
実施例24で得られた化合物1gを47%臭化水素酸20mlに懸濁させ、この懸濁液を90℃で1時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、油状残渣に飽和重曹水を加えてpHを8とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。次に、残渣をピリジン10mlに溶解し、無水酢酸0.75mlを加えて室温で1晩攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、酢酸エチル50mlで希釈し、これを10%クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して目的化合物の結晶0.65gを得た。得られた化合物の構造及び物性を第1表及び第2表に記載する。

【0073】

【実施例32】 2-（N-アセチル-N-メチルアミノ）-4-（3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル）チアゾールの製造  
実施例31で得られた化合物0.6gをエタノール10mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えてpHを約3とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を

集めて有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出液…ジクロロメタン：メタノール＝５０：１)で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して目的化合物の結晶３５８mgを得た。得られた化合物の構造及び物性を第１表及び第２表に記載する。

【００７４】

【実施例３３】 ２-（N-アセチル-N-メチルアミノ）-４-（３-シクロペンチルオキシ-４-メトキシフェニル）チアゾールの製造

実施例３２で得られた化合物を用い、実施例２７と同様にして目的化合物を得た。得られた化合物の構造及び物性を第１表及び第２表に記載する。

【００７５】

【実施例３４】実施例１と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第１表及び第２表に記載する。

【００７６】

【実施例３５～３９】実施例１８と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第１表及び第２表に記載する。

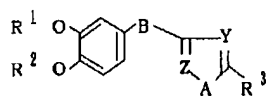
【００７７】

【実施例４０～４４】実施例２９と同様にして、本発明の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を第１表及び第２表に記載する。

【００７８】

【表１】

第 1 表











Me= メチル基、Et= エチル基、Bn= ベンジル基、n-Bu=n-ブチル基、Ph= フェニル基、i-Pr= イソプロピル基、Ac= アセチル基

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	B	Y	Z
1		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
2	Bn	Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
3		Me	NH <sub>2</sub>	O	単結合	CH	N
4		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	C-Me	N
5	n-Bu	Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
6	Me		NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
7		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	C-Ph	N
8	i-Pr	Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
9		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH-Me	C-Me	N

【００７９】

【表２】









第1表のつづき

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	B	Y	Z
10		Me	NH <sub>2</sub>	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH	N
11		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	C-Bn	N
12		Me	NH <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	C-Et	N
13		Me	$\begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH-OEt} \end{array}$	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
14		Me	$\begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH-OEt} \end{array}$	O	CH <sub>2</sub>	C-Me	N
15		Me	NHMe	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
16		Me	NHMe	O	CH <sub>2</sub>	C-Me	N
17		Me	NMe <sub>2</sub>	O	CH <sub>2</sub>	CH	N
18	Bn	Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	CH
19	Bn	Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	C-Me
20	Bn	Me	H	S	単結合	N	C-Me
21	Bn	Me	NHMe	S	単結合	N	C-Me

【0080】

【表3】







第1表のつづき

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	B	Y	Z
22	Bn	Me	NH <sub>2</sub>	S	CH <sub>2</sub>	N	CH
23	Bn	Me	H	S	単結合	N	CH
24	Bn	Me	NHMe	S	単結合	N	CH
25	H	Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	CH
26	H	Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	C-Me
27		Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	CH
28		Me	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	C-Me
29		Me	H	S	単結合	N	C-Me
30		Me	NHMe	S	単結合	N	C-Me
31	Ac	Me		S	単結合	N	CH
32	H	Me		S	単結合	N	CH
33		Me		S	単結合	N	CH

【表4】

【0081】

第1表のつづき

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	B	Y	Z
34		Me	NH <sub>2</sub>	O	単結合	C-Me	N
35	Me	Bn	NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	CH
36	Bn	Me	Me	S	単結合	N	CH
37	Bn	Me	NH <sub>2</sub>	S	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	N	CH
38	Bn	Me	Ph	S	単結合	N	CH
39	Me	Bn	H	S	単結合	N	CH
40	Me		NH <sub>2</sub>	S	単結合	N	CH
41		Me	Me	S	単結合	N	CH
42		Me	NH <sub>2</sub>	S	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	N	CH
43		Me	Ph	S	単結合	N	CH
44		Me	H	S	単結合	N	CH

【表5】

【0082】

第 2 表

No	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm)
1	137-138	6.75-6.86 (3H, m), 4.87 (1H, s), 4.70-4.81 (1H, m), 4.35 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.76 (2H, s), 1.51-2.01 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
2	145-146	7.23-7.46 (5H, m), 6.75-6.88 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.31 (2H, brs), 3.85 (3H, s), 3.72 (2H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
3	172-174	7.33 (1H, d, J=2.0), 7.20 (1H, dd, J=8.3, 2.0) 6.88 (1H, d, J=8.3), 5.39 (1H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 4.48 (2H, brs), 3.87 (3H, s), 1.53-2.05 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
4	118-119	6.71-6.83 (3H, m), 4.68-4.83 (1H, m), 4.09 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.78 (2H, s), 1.55-1.97 (8H, m), 1.60 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
5	73-74	6.75-6.85 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.35 (2H, brs), 3.97 (2H, t, J=7.0), 3.83 (3H, s), 3.77 (2H, s), 1.71-1.88 (2H, m), 1.41-1.56 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.4) (CDCl <sub>3</sub> )
6	139-140	6.71-6.83 (3H, m), 4.89 (1H, s), 4.66-4.78 (1H, m), 4.35 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, s), 1.50-1.98 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
7	135-136	7.10-7.41 (5H, m), 6.71 (1H, d, J=8.2), 6.68 (1H, d, J=1.9), 6.65 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 4.53-4.61 (1H, m), 4.47 (2H, brs), 3.85 (2H, s), 3.78 (3H, s), 1.73-1.91 (6H, m), 1.51-1.63 (2H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
8	85-86	6.78-6.82 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.50 (1H, sept, J=5.9), 4.36 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 3.76 (2H, s), 1.34 (6H, d, J=5.9) (CDCl <sub>3</sub> )
9	78-80	6.73-6.90 (3H, m), 4.05 (2H, s), 3.94 (1H, q, J=7.2), 3.81 (3H, s), 1.55-2.05 (8H, m), 1.61 (3H, d, J=7.2), 1.50 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )

【0083】

【表6】



第2表のつづき

No	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm)
10	81-3	6.73-6.90 (3H, m), 5.00 (1H, s), 4.75-4.87 (1H, m), 4.40 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.76-3.05 (4H, m), 1.47-2.18 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
11	125-126	7.15-7.31 (3H, m), 6.95-7.06 (2H, m), 6.68-6.78 (3H, m), 4.66-4.75 (1H, m), 3.93 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.39 (2H, s), 1.50-1.96 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
12	101-102	6.73-6.86 (3H, m), 4.68-4.81 (1H, m), 4.11 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.79 (2H, s), 2.05 (2H, q, J=7.6), 1.48-1.98 (8H, m), 0.86 (3H, t, J=7.6) (CDCl <sub>3</sub> )
13	011	8.17 (1H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 5.53 (1H, s), 4.71-4.85 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.2), 3.85 (2H, s), 3.81 (3H, s), 1.55-1.96 (8H, m), 1.36 (3H, t, J=7.2) (CDCl <sub>3</sub> )
14	011	8.24 (1H, s), 6.71-6.82 (3H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.0), 3.85 (2H, s), 3.81 (3H, s), 1.71-1.98 (6H, m), 1.72 (3H, s), 1.48-1.68 (2H, m), 1.36 (3H, t, J=7.0) (CDCl <sub>3</sub> )
15	96-97	6.73-6.85 (3H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.28-4.43 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.77 (2H, s), 2.83 (3H, d, J=5.4), 1.51-1.97 (8H, m), (CDCl <sub>3</sub> )
16	98-99	6.77 (3H, s), 4.71-4.81 (1H, m), 3.91 (1H, q, J=5.5), 3.80 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.90 (3H, d, J=5.5), 1.51-2.01 (8H, m), 1.59 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
17	011	6.26 (3H, s), 4.71-4.83 (1H, m), 4.63 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.75 (2H, s), 2.91 (6H, s), 1.53-1.98 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
18	136-8	7.29-7.49 (7H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4), 6.48 (1H, s), 5.72 (2H, br), 5.21 (2H, s), 3.90 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )

【0084】

【表7】

第2表のつづき

No	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm)
19	138-140	7.09-7.51 (7H, m), 6.91 (1H, d, J=8.8), 5.19 (2H, s), 4.98 (2H, br), 3.91 (3H, s), 2.22 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
20	50-51	8.61 (1H, s), 7.20-7.48 (7H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4), 5.21 (2H, s), 3.93 (3H, s), 2.43 (3H, s), (CDCl <sub>3</sub> )
21	176-8	7.27-7.52 (7H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4), 6.51 (1H, s), 5.62 (1H, br), 5.19 (2H, s), 3.90 (3H, s), 2.95 (3H, d, J=4.5) (CDCl <sub>3</sub> )
22	140-1	7.27-7.43 (5H, m), 6.77 6.84 (3H, m), 5.89 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.97 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.75 (2H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
23	86-7	8.84 (1H, d, J=2.0), 7.30-7.57 (8H, m), 6.96 (1H, d, J=8.4), 5.23 (2H, s), 3.93 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
24	138-9	7.29-7.49 (7H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4), 6.51 (1H, s), 5.64 (1H, s), 5.19 (2H, s), 3.90 (3H, s), 2.95 (3H, d, J=4.0) (CDCl <sub>3</sub> )
25	173-180	8.94 (1H, brs), 7.13-7.23 (2H, m), 6.95 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.73 (1H, s), 3.77 (3H, s), (DMSO-d <sub>6</sub> )
26	228-31 (2HBr 塩)	8.99 (2H, br), 6.90-7.08 (3H, m), 3.83 (3H, s), 2.26 (3H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )
27	126-9	7.34 (1H, d, J=2.0), 7.31 (1H, d, d, J=8.4, 2.0), 6.86 (1H, d, J=8.4), 6.58 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.84-4.92 (1H, m), 3.86 (3H, s), 1.55-2.03 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
28	137-8	7.11 (1H, d, J=2.0), 7.08 (1H, d, d, J=8.3, 2.0), 6.88 (1H, d, J=8.3), 4.91 (2H, s), 4.77 4.87 (1H, m), 3.86 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.54-2.0 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )

【0085】

【表8】

第2表のつづき

No	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm)
29	油 状	8.63 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=2.0), 7.17 (1H, d, d, J=8.4, 2.0), 6.94 (1H, d, J=8.4), 4.82-4.92 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.59 (3H, s), 1.52-2.05 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
30	71-4	6.87-7.10 (3H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 3.86 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.50-2.03 (8H, m), (CDCl <sub>3</sub> )
31	102-3	7.72 (1H, d, d, J=8.5, 2.1), 7.60 (1H, d, J=2.1), 7.04 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5), 3.87 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.34 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
32	180-3	7.50 ((1H, d, J=2.3), 7.41 (1H, d, d, J=8.4, 2.3), 7.04 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.4), 5.66 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.43 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
33	77-9	7.41-7.45 (2H, m), 7.03 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.9), 4.84-4.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.53-2.01 (8H, m), (CDCl <sub>3</sub> )
34	132-134	7.19 (1H, d, J=2.0), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 2.0), 6.92 (1H, d, J=8.2), 4.91-4.81 (1H, m), 4.21 (2H, s), 3.88 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.01-1.51 (9H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
35	130-134	7.22-7.45 (7H, m), 6.88 (1H, d, J=8.4), 6.58 (1H, s), 5.29 (2H, s), 5.17 (2H, s), 3.94 (3H, s), (CDCl <sub>3</sub> )
36	91-92	7.30-7.49 (7H, m), 7.10 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.4), 5.21 (2H, s), 3.91 (3H, s), 2.75 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
37	94-97	7.28-7.44 (5H, m), 6.72-6.83 (3H, m), 5.98 (1H, s), 5.10 (2H, s), 5.02 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.71-2.87 (4H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
38	132-135	8.00-8.04 (2H, m), 7.27-7.63 (6H, m), 6.96 (1H, d, J=8.2), 5.25 (2H, s), 3.93 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )

【0086】

【表9】

第2表のつづき

No	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (δ : ppm)
39	53-55	8.85 (1H, d, J=2.0), 7.55 (1H, d, J=2.0), 7.29-7.47 (7H, m), 6.93 (1H, d, J=8.4), 5.20 (2H, s), 3.97 (3H, s) (CDCl <sub>3</sub> )
40	134-136 (2HCl塩)	7.20-7.22 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.9), 6.51 (1H, s), 4.76-4.86 (1H, m), 3.93 (3H, s), 1.53-2.05 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
41	70-73	7.38-7.44 (2H, m), 7.16 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.9), 6.51 (1H, s), 4.84-4.95 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.76 (3H, s), 1.50-2.10 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
42	98-103	6.70-6.80 (3H, m), 6.06 (1H, s), 4.98 (2H, br), 4.68-4.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.74-2.95 (4H, m), 1.51-2.03 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
43	88-89	8.01-8.05 (2H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 7.33 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4), 4.88-4.98 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.55-2.08 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )
44	油 状	8.85 (1H, d, J=2.0), 7.40-7.52 (3H, m) 6.92 (1H, d, J=8.4), 4.87-4.98 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.55-2.10 (8H, m) (CDCl <sub>3</sub> )

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

C 0 7 D 277/44

// A 6 1 K 31/42

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

AAG

AAH

ABC

ABE

31/425

ABG

ACF

ACV

ADA